

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)

肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する 治療法の確立に関する研究

平成15年度報告書

総括研究報告書

分担研究報告書

主任研究者

八 橋 弘

平成16(2004)年3月

目 次

I. 総括研究報告

1. 八橋 弘
肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究 ……1
2. 八橋 弘
本邦の急性肝炎の疫学調査および欧米型 B 型急性肝炎 (genotypeA) と E 型肝炎
の発生状況に関する研究 ……22

II. 分担研究報告

1. 石橋 大海
国立長崎医療センターにおける C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療…27
2. 古賀 満明
B 型慢性肝疾患に対するラミブジンとアデフォビルの治療成績 ……32
3. 袖山 健
当院におけるラミブジン治療の成績 ……34
4. 袖山 健
リバビリン併用インターフェロン療法を施行した C 型慢性肝炎例の治療効果；
治療早期の HCV-RNA 推移からの検討 ……38
5. 林 茂樹
国立病院・療養所における肝細胞癌の予後に関する研究 ……47
6. 酒井 浩徳
C 型慢性肝炎に対する IFN+リバビリン併用療法の早期治療効果予測に関する因子
の検討 ……49
7. 加藤 道夫
C 型慢性肝炎に対する IFN/リバビリン併用療法治療成績の検討 ……53
8. 原田 英治
臨床調査研究と C 型肝炎治療法の開発研究
C 型慢性肝炎に対する IFN とリバビリン併用療法の治療効果について ……56
9. 竹崎 英一
慢性 C 型肝炎のインターフェロンとリバビリン併用療法成績 ……60
10. 脇岡 泰三
当院での、C 型慢性肝炎に対する IFN/Ribavirin 併用療法の治療成績
ー貧血出現に対する危険因子に関する検討ー
ー併用投与終了後 IFN 単独追加投与の臨床意義ー ……63

1 1. 室 豊吉	
当科におけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療成績	69
1 2. 渡部 幸夫	
「自己免疫性肝炎国立病院全国集計の結果報告」および「自己免疫性肝炎とウイルス肝炎のCD25、CD69について」	73
1 3. 小松 達司	
当院におけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の現状	81
1 4. 正木 尚彦	
C型慢性肝炎難治例に対するインターフェロン・リバビリン併用療法の効果増強の試みー顆粒球除去療法前処置の意義ー	85
1 5. 足立 浩司	
B型慢性肝炎のラミブジン治療に関する研究	87
1 6. 増本 陽秀	
B型慢性肝疾患のラミブジン治療成績	
ー投与中止例と長期継続投与例の解析ー	93
1 7. 中尾 一彦	
インターフェロン (IFN- α) による肝細胞NF- κ B活性の制御	97

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野））
総括研究報告書

肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究

主任研究者 八橋 弘 国立病院長崎医療センター
臨床研究センター治療研究部長

研究要旨 本研究班では、C型慢性肝炎、B型慢性肝炎に対する各種治療方法の問題点、治療困難例の実態を明らかにした上で、難治例に対しては新たな治療法を開発して、Evidence-based Medicine (EBM) に基づいたウイルス肝炎の治療法を確立、体系化することを目標とする。本研究班の解析手法の特徴は、全国 22 施設からなる国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設において Prospective に症例を登録し、データ収集型、仮設検証型統計解析に加えて知識生成型解析システム：データマイニングを駆使して分析をおこなう点である。

2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間の期間に22の施設において1195例のC型慢性肝炎症例にIFN治療が導入された。IFN単独治療では、HCV genotype 1b高ウイルス群以外の対象では48.71%の著効率を示すも、HCV genotype 1b高ウイルス群では7%の著効率であり、本対象群はIFN単独治療法では治癒させることが困難な難治例である。本対象群に対するIFNとリバビリン併用療法では20%の著効率を示し、IFN単独治療法よりも有意に高い治療効果 ($P<0.001$) を示したが、リバビリン併用療法を用いても約80%近くの対象者でウイルス駆除できず、本対象者には、今後新たな治療法を開発する必要がある。治療効果予測因子に関しては、高感度HCV Core抗原を用いてのウイルス量測定は測定レンジが広く、高ウイルス群症例の治療効果予測に有用であることが示唆された。リバビリン併用療法中のリバビリン血中濃度と治療効果との関連は見出せなかった。リバビリン併用療法では、副作用の為、リバビリンの服用量の減量、中止を余儀なくされる場合が多いも、中止群では著効率が低いも完遂群と減量群では著効率に差がないことから、早期にリバビリンの減量をおこなうことで副作用の軽減をはかりながらも服用予定期間を完遂することが望ましい。

データマイニング解析を用いた決定木法による治療効果予測モデルの作成では、治療前ウイルス量とHCV genotype 以外に、年齢、治療法の種類などが治療効果に及ぼす因子として抽出され、14%から84%のウイルス駆除率を示すカテゴリー化、アルゴリズムの作成が可能であった。

2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間の期間、22施設において313例のB型慢性肝炎に対してラミブジン治療が導入された。1年以上投与した症例の治療成績は、HBe抗原陽性の対象例では、HBe抗原の陰性化35%、HBV-DNAの陰性化(400copies/ml以下)47%、YMDD変異出現率26%であった。HBe抗原陰性の対象例では、HBV-DNAの陰性化(400copies/ml以下)76%、YMDD変異出現率13%であった。治療効果予測因子としては、HBe抗原陽性では治療前ALT値が有用な因子で、他に、治療前HBV-DNA量、HBV-DNA Pre Core領域の変異率が治療効果に関係した。YMDD変異出現率に関しては、治療開始48週目のHBV-DNA量が有用であった。

分担研究者

石橋 大海	国立病院長崎医療センター
古賀 満明	国立嬉野病院
袖山 健	国立療養所中信松本病院
林 茂樹	国立病院東京災害医療センター
酒井 浩徳	国立病院九州医療センター
加藤 道夫	国立病院大阪医療センター
原田 英治	国立療養所東京病院
竹崎 英一	国立病院呉医療センター
肱岡 泰三	国立大阪南病院
室 豊吉	国立大分病院
渡部 幸夫	国立相模原病院
小松 達司	国立病院横浜医療センター
正木 尚彦	国立国際医療センター
足立 浩司	国立金沢病院
増本 陽秀	国立小倉病院
中尾 一彦	長崎大学

研究協力者

大原 行雄	国立療養所西札幌病院
千田 信之	国立仙台病院
佐々木 高	国立病院岡山医療センター
小田 修治	国立善通寺病院
島田 昌明	国立名古屋病院
小東 克次	国立京都病院
山東 剛裕	国立京都病院
竿代 丈夫	国立西埼玉中央病院
大黒 学	国立病院長崎医療センター
松本 武浩	国立病院長崎医療センター
矢野 公士	国立病院長崎医療センター
矢野 右人	国立病院長崎医療センター

A. 研究の背景と研究目的

わが国には、約二百万人の C 型肝炎ウイルス持続感染者、約百万人の B 型肝炎ウイルス持続感染者が存在する。B 型肝炎では母子感染に対するワクチン事業、C 型肝炎では輸血スクリーニングシステムの確立によって新規の肝炎ウイルス持続感染者は 10 年以上前に比較すると激減しているが、既持続感

染者が自然に治癒することは極めて稀である。一方、わが国には毎年 4 万人の肝癌患者が死亡しており、その約 95% は C 型肝炎もしくは B 型肝炎ウイルス持感染者である。合わせて三百万人の肝炎ウイルス持続感染者は、治療の介入によってウイルスを排除しない限り、肝癌発生のポテンシャルを持ちつづける集団とみなしてよい。現在までの知見では、これらのウイルス持続感染を断ち切ることが、肝炎の治癒のみならず発癌抑制に対しても効果があることが明らかとなっている。しかしながら、現時点での抗ウイルス療法の治療効果に関しては、C 型肝炎では約 30% の著効率と低く、B 型肝炎では何十% 有効であるのかさえも不明である。

本研究班では、C 型慢性肝炎、B 型慢性肝炎に対する各種治療方法の問題点、治療困難例の実態を明らかにした上で、難治例に対しては新たな治療法を開発しながら、Evidence-based Medicine (EBM) に基づいたウイルス肝炎の治療法を確立、体系化することを目標とする。

B. 方法

研究手法の特徴

各施設で C 型慢性肝炎 IFN 治療と B 型慢性肝炎ラミブジン治療がおこなわれた患者の症例登録をおこない、治療効果、副作用、治療の問題点を明らかにする（症例登録）

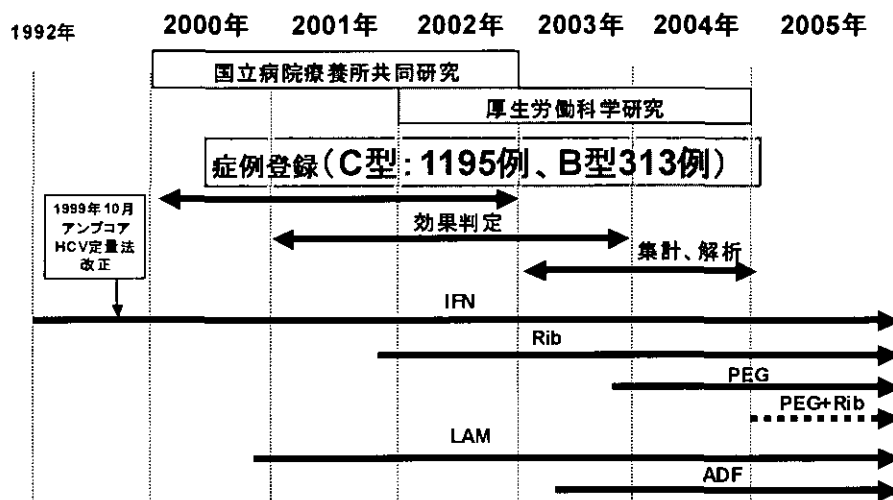
（図 1）。短期間に症例の解析をおこなう必要があることから、政策医療として既に組織が編成され活動をおこなっている全国 22 施設からなる国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして多施設共同研究をおこなう（多施設共同研究）。情報の集積、解析方法としては、インフォームド・コンセント取得済み登録患者の診療情報自動集積システムを利用した肝疾患ネットワーク (L-net) を用いて患者情報の集積をおこなう。得られた情報は、データ収集型、

仮設検証型に加えて知識生成型解析システム:データマイニングを駆使して統計解析をおこなう (IT化と新たな情報処理システム)。また、国立病院・療養所内でネットワーク研究構築を行うために、肝疾患死亡調査および自己免疫性肝炎、急性肝炎に関する調査も平行して行う。また治療困難例に対する新たな治療法を開発をするために、IFN シグナルに関する研究、および持続ウイルス感染症におけるウイルス排除メカニズムに関する基礎研究をおこなう。

療で得られた患者情報をもとにデータの収集解析をおこなうが、個人情報の扱いに関しては、患者のプライバシーを厳守し、患者に不利益が生じないように細心の注意を払う。また、患者情報の電子媒体を用いての集積、解析では、インフォームドコンセント(肝ネット登録同意書、検体保存同意書)をおこなった上で、書面での同意の上におこなう。また本研究の遂行にあたり、所属の施設の倫理委員会において倫理面での審査承認後に研究を開始している。

倫理面に関しては、本研究は、主に日常診

図1.C型肝炎IFN治療、B型肝炎ラミブジン治療研究の進行状況と今後の計画



C. 研究結果と考察

C-1. C型慢性肝炎に対するIFN治療の解析対象

各施設において2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間の期間IFN治療を行ったC型慢性肝炎患者を登録した。登録項目として以下の項目を検討する。登録項目;患者ID、年齢、性、肝生検施行日、初回治療か再治療かの有無、IFN治療開始日、ウイルス因子(HCV-RNA量、HCV serotype、HCV Core抗原量)、宿主因子(肝線維化所見F分類)、血液肝機能(ALT値、Tbil、血小板数など)、IFNの種類(リバビリン併用、

コンセンサスIFN等)と量と投与法、リバビリン血中濃度、IFN治療終了日、効果判定等。

2000年1月1日から2003年12月31日までの4年間の期間に23施設でC型慢性肝炎に対しIFN治療が導入された症例数は1684例であった(表1)。本研究班では限られた研究期間内に、効果判定、集計解析をおこなう必要があるため、2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間の期間の22施設でのIFN治療導入症例は1195例を解析対象とした。

表1.国立病院療養所肝疾患専門医療施設でのC型慢性肝炎IFN治療導入症例数

No.	施設名	初回治療例数				再治療例数				合計
		2000	2001	2002	2003	2000	2001	2002	2003	
1	長崎医療	23	24	58	35	6	6	38	15	205
2	大阪	16	20	33	61	7	5	22	32	196
3	呉	34	35	34	22	3	3	39	11	181
4	九州医療	18	18	48	32	1	1	16	13	147
5	大阪南	6	10	35	27	3	5	31	14	131
6	大分	8	6	28	19	6	3	30	12	112
7	国療東京	20	8	10	15	10	6	27	15	111
8	国際医療	11	4	27	18	1	1	18	3	83
9	横浜	12	6	20	8	1	3	20	5	75
10	中瀬松本	12	8	24	—	4	6	13	—	67
11	京都	12	3	11	21	1	0	6	1	55
12	西埼玉	7	7	15	10	2	3	4	0	48
13	小倉	3	7	18	12	0	2	3	0	45
14	相模原	7	4	12	8	0	0	4	2	37
15	金沢	1	0	8	11	0	0	6	7	33
16	東京災害	—	—	3	25	—	—	1	4	33
17	仙台	7	2	9	5	2	0	5	2	32
18	名古屋	2	3	7	12	0	0	4	1	29
19	横浜東	7	5	3	—	0	0	5	—	20
20	岡山	2	4	3	1	1	0	3	0	14
21	普通寺	0	0	5	3	0	0	6	0	14
22	西札幌	2	4	2	0	0	0	1	2	11
23	釧野	—	—	—	4	—	—	—	1	5
合計		210	178	413	349	48	44	302	140	1684

IFN 治療の患者背景因子に関して、1195 例中 685 例 (57%) が男性、510 例が女性であった。平均年齢は 54.2±11.3 歳。肝病変の進展度に関しては、1103 例 (92%) が慢性肝炎、89 例 (7%) が肝硬変、肝癌併発の肝硬変は 3 例であった (表 2)。

表2.C型慢性肝炎IFN治療導入症例の患者背景因子の状況 (2000/1/1～2002/12/31導入症例 n=1195)

	初回治療例 (n=801)	再治療例 (n=394)	計 (n=1195) (%)
性差			
男	442 (55)	243 (62)	685 (57)
女	359	151	510
年齢	平均±SD		
	52.9±11.9	56.9±9.5	54.2±11.3
診断			
CH	751 (94)	352 (89)	1103 (92)
LC	49 (6)	40 (10)	89 (7)
LC+HCC	1	2	3

IFN の種類に関しては Natural α IFN 205 例 (17%)、α 2aIFN 19 例 (2%)、α 2bIFN 149 例 (12%)、β IFN 99 例 (8%)、α β 併用治療 82 例 (7%)、PEG-IFN 7 例 (1%)、各種 IFN とリバビリンとの併用療法は合計で 521 例 (44%)、コンセンサス IFN 109 例 (9%) であった (表 3)。

表3.C型慢性肝炎IFN治療、治療法の選択状況 (2000/1/1～2002/12/31導入症例 n=1195)

IFNの種類	初回治療例数			再治療例数			計 (%)
	2000	2001	2002	2000	2001	2002	
nα	77	62	31	17	9	9	205 (17)
α 2a	12	5	—	2	—	—	19 (2)
α 2b	67	52	10	11	8	1	149 (12)
β	26	28	28	5	5	7	99 (8)
nα+α 2a	1	—	—	—	—	—	1
nα+α 2b	1	1	—	—	—	—	2
α β併用	19	26	5	12	12	8	82 (7)
PEG	7	—	—	—	—	—	7 (1)
α 2b+リバビリン	—	2	230	—	9	237	478 (40)
PEG+リバビリン	—	—	7	—	—	4	11 (1)
β+α 2b+リバビリン	—	—	14	—	—	14	28 (2)
nα+β+α 2b+リバビリン	—	—	—	—	—	1	1
コンセンサス	2	53	—	1	18	—	74 (6)
α 2b+コンセンサス	—	—	1	—	—	—	1
β+コンセンサス	—	—	33	—	—	—	33 (3)
β+α 2b+コンセンサス	—	—	—	—	—	1	1
コンセンサス+α 2b+リバビリン	—	—	1	—	—	2	3
不明	—	—	—	1	—	—	1

治療前のウイルス因子に関して HCV-RNA 量に関しては高ウイルス群 (100KIU/ml 以上、1Meq/ml 以上) 922 例 (77%)、低ウイルス群 (100KIU/ml 未満、1Meq/ml 未満) が 266 例 (22%)、不明、未測定が 7 例であった (表 4)。

表4.C型慢性肝炎IFN治療、初回、再治療別の治療前HCV-RNA量 (2000/1/1～2002/12/31導入症例 n=1195)

HCV-RNA量	初回治療 (n=801)			再治療 (n=394)			計 (n=1195) (%)
	2000 (n=210)	2001 (n=178)	2002 (n=413)	2000 (n=48)	2001 (n=44)	2002 (n=302)	
高	128 (61)	128 (72)	336 (81)	30 (63)	26 (59)	274 (91)	922 (77)
低	79 (38)	50 (28)	76 (18)	18 (38)	17 (39)	26 (9)	266 (22)
不明	3 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (2)	2 (1)	7 (1)

HCV-genotype に関しては 1b は 718 例 (60%)、1b 以外は 434 例 (36%)、混合型及び判定不能例が 43 例 (4%) であった (表 5)。

表5.C型慢性肝炎IFN治療、初回、再治療別のHCV genotype (2000/1/1～2002/12/31導入症例 n=1195)

genotype	初回治療 (n=801)			再治療 (n=394)			計 (n=1195) (%)
	2000 (n=210)	2001 (n=178)	2002 (n=413)	2000 (n=48)	2001 (n=44)	2002 (n=302)	
1b	103(49)	72(40)	260(63)	27(56)	25(57)	231(76)	718(60)
1b以外	84(45)	80(51)	145(35)	18(38)	17(39)	70(23)	434(36)
混合型及び判定不能	13(6)	16(9)	8(2)	3(6)	2(5)	1(0)	43(4)

肝生検所見に関しては、F0 26 例 (2%)、F1 437 例 (37%)、F2 334 例 (28%)、F3 215 例 (18%)、F4 43 例 (4%)、肝生検なし 140 例 (12%) であった (表 6)。本登録症例中 88%に治療前に肝生検が施行されていた (表 7)。

表6.C型慢性肝炎IFN治療、初回、再治療別、治療前の肝生検所見 (2000/1/1～2002/12/31導入症例 n=1195)

肝生検所見	初回治療 (n=801)			再治療 (n=394)			計 (n=1195) (%)
	2000 (n=210)	2001 (n=178)	2002 (n=413)	2000 (n=48)	2001 (n=44)	2002 (n=302)	
F0	6(3)	5(3)	8(2)	1(2)	2(5)	4(1)	26(2)
F1	97(46)	81(46)	149(36)	13(27)	13(30)	84(28)	437(37)
F2	49(23)	52(29)	128(31)	10(21)	15(34)	80(26)	334(28)
F3	36(17)	20(11)	63(17)	8(17)	9(20)	73(24)	215(18)
F4	9(4)	7(4)	13(3)	1(2)	0(0)	13(4)	43(4)
未施行	13(6)	13(7)	46(11)	15(31)	5(11)	48(16)	140(12)

C-2. C型慢性肝炎 IFN 治療成績—ウイルス量別、genotype 別、治療法別著効率

治療効果に関しては、治療終了後 6 ヶ月目の時点でアンプコア HCV-RNA 定性検査で HCV-RNA 陰性を SVR : Sustained Viral Response (ウイルス学的著効)、治療終了後 HCV-RNA 陽性だが、ALT 値が正常値の 2 倍以内で推移する場合を Biochemical

Response (BR)、それ以外を Non-SVR、BR と判定した。2003年12月31日の時点では、1195 例中 1059 例 (89%) に効果判定が可能で、その中では、442 例 42%が SVR、149 例 14%が BR、468 例 44%が Non-SVR、BR であった (表 7)。

表7.C型慢性肝炎IFN治療、初回、再治療別の治療効果 (2000/1/1～2002/12/31導入症例 n=1195)

効果判定	初回治療 (n=801)			再治療 (n=394)			計 (n=1195) (%)
	2000 (n=210)	2001 (n=178)	2002 (n=413)	2000 (n=48)	2001 (n=44)	2002 (n=302)	
SVR	88(42)(45)	77(43)(46)	172(42)(48)	12(25)(26)	17(39)(40)	76(25)(31)	442(37)(42)
BR	33(16)(17)	28(16)(17)	43(10)(12)	10(21)(22)	5(11)(12)	30(10)(12)	149(12)(14)
Non-SVR .BR	76(36)(39)	61(34)(37)	143(35)(40)	24(50)(52)	21(48)(49)	143(47)(57)	468(39)(44)
不明	13(6)	12(7)	55(13)	2(4)	1(2)	53(18)	136(11)

(%) : 登録症例全体を母数とする
(%) : 効果判定可能な症例を母数とする

平成 14 年度の報告で、genotype 1b でかつ高ウイルス群 (100KIU/ml 以上) の対象は、IFN 単独治療法では、SVR 率 10%以下の治療困難例であることを報告したが、本年度は、新たな治療法として認可されたコンセンサス IFN およびリバビリン併用療法の治療成績を明らかにする目的で、ウイルス量別、genotype 別に IFN 単独治療法の成績の比較をおこなった。

2000年1月1日から2002年12月31日までの期間に治療がおこなわれた IFN 単独治療 (コンセンサス IFN を除く) 症例中、HCV-RNA 量、HCV genotype とともに判明している 516 例 (効果判定不能、drop out 48 例を含む)、コンセンサス IFN 治療症例中、HCV-RNA 量、HCV genotype とともに判明している 108 例 (効果判定不能、drop out 13 例を含む)、IFN とリバビリン併用治療症例中、HCV-RNA 量、HCV genotype とともに判

明している 514 例（効果判定不能、drop out 63 例を含む）での SVR 率を示したものが、それぞれ図 2、3、4、であり、3つの治療成績を比較したものが図 5 である。

IFN 単独治療症例では、初回治療群 417 例中 SVR は 189 例（45%）であった。再治療群 99 例中 SVR は 27 例（27%）であった。初回治療例 417 例中、genotype 1b でかつ高ウイルス群（100KIU/ml 以上）の対象では 140 例中 12 例（9%）、1b 低ウイルス群では 60 例中 45 例（75%）、1b 以外での高ウイルス群の対象は、119 例中 61 例（51%）、1b 以外の低ウイルス群では 98 例中 71 例（72%）の SVR 率であった（図 2）。

図2.国立病院療養所肝疾患専門医療施設でのC型慢性肝炎IFN治療成績

2001年12月1日から2002年12月31日までの期間のIFN単独（コンセンサスIFN経緯0症例）登録症例全体（判定不能、drop outの52例を含む）516例での著効率

		初回治療群 (n=417)		再治療群 (n=99)	
viral load	high	50% (60/119)	9% (12/140)	33% (7/21)	2% (1/42)
	low	72% (71/98)	75% (45/60)	61% (11/18)	44% (8/18)
		Non 1b	1b	Non 1b	1b
		genotype		genotype	

コンセンサス IFN 治療症例では、初回治療群 89 例中 SVR は 31 例（35%）であった。再治療群 19 例中 SVR は 3 例（16%）であった。初回治療例 89 例中、genotype 1b でかつ高ウイルス群の対象では 45 例中 5 例（11%）、1b 低ウイルス群では 6 例中 5 例（83%）、1b 以外での高ウイルス群の対象は、26 例中 10 例（38%）、1b 以外の低ウイルス群では 12 例中 11 例（92%）の SVR 率であった（図 3）。

図3.国立病院療養所肝疾患専門医療施設でのC型慢性肝炎IFN治療成績

2001年12月1日から2002年12月31日までの期間のコンセンサスIFN療法例
効果判定可能な症例（判定不能、drop outの13例を含む）108例での著効率

		初回治療群 (N=89)		再治療群 (N=19)	
viral load	high	38% (10/26)	11% (5/45)	33% (1/3)	8% (1/12)
	low	92% (11/12)	83% (5/6)	100% (1/1)	0% (0/3)
		Non 1b	1b	Non 1b	1b
		genotype		genotype	

IFN とリバビリン併用治療症例では、初回治療群 248 例中 SVR は 97 例（39%）であった。再治療群 266 例中 SVR は 75 例（28%）であった。初回治療例 248 例中、genotype 1b でかつ高ウイルス群の対象では 170 例中 39 例（23%）、1b 低ウイルス群では 8 例中 5 例（63%）、1b 以外での高ウイルス群の対象は、64 例中 48 例（75%）、1b 以外の低ウイルス群では 6 例中 5 例（83%）の SVR 率であった（図 4）。

図4.国立病院療養所肝疾患専門医療施設でのC型慢性肝炎IFN治療成績

2001年12月1日から2002年12月31日までの期間のIFNα2b/リバビリン療法例
効果判定可能な症例（判定不能、drop outの65例を含む）514例での著効率

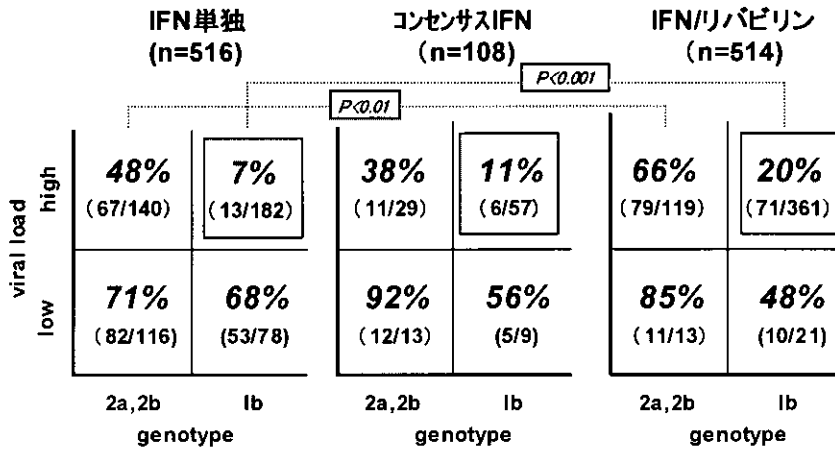
		初回治療群 (N=248)		再治療群 (N=266)	
viral load	high	75% (48/64)	23% (39/170)	56% (31/55)	17% (32/191)
	low	83% (5/6)	63% (5/8)	86% (6/7)	38% (5/13)
		Non 1b	1b	Non 1b	1b
		genotype		genotype	

初回治療例、再治療例を合計し、ウイルス量別、genotype 別に、3つの治療法での治療成績を比較したものが図 5 である。genotype 1b でかつ高ウイルス群の対象、1b 以外での高ウイルス群の対象いずれも、IFN 単独治療法よりも IFN とリバビリン併用治療症例でそれぞれ、有意に著効率が高い（ $P < 0.001$ 、 $P < 0.01$ ）成績であった。

図5.C型慢性肝炎IFN治療成績 (n=1138)

2000年1月1日から2002年12月31日までの期間の登録症例:IFN単独・コンセンサスIFN・IFN/リバビリン療法例

登録症例全体(判定不能、droup outを含む)におけるSVR:着効率



以上の成績をまとめると、IFN 単独治療では、HCV genotype 1b 高ウイルス群以外の対象では 48-71%の着効率を示すも、HCV genotype 1b 高ウイルス群では7%の着効率であり、HCV genotype 1b 高ウイルス群はIFN 単独治療法では治癒させることが困難な難治例である。本対象群に対する IFN とリバビリン併用療法では 20%の着効率を示し、IFN 単独治療法よりも有意に高い治療効果 (P<0.001) を示したが、リバビリン併用療法を用いても約 80%近くの対象者ではウイルス駆除できず、本対象者には、今後新たな治療法を開発する必要がある。

C-3. ウイルス量と治療成績—高感度 HCV Core 抗原の有用性

平成 15 年 4 月以後の HCV 検診に高感度 HCV Core 抗原が用いられるようになったが、高感度 HCV Core 抗原の C 型肝炎治療の面での有用性は明らかではない。リバビリン併用療法治療症例を中心に、高感度 HCV Core 抗原を用いて、ウイルス量を把握して治療効果との関連、従来の測定法であるアンプリコア法との比較をおこなった。

リバビリン併用療法で HCV genotype 1b と non-1b の 2 群において、アンプリコア法を用いての HCV-RNA 量別の着効率を求めると、1b 群では、100KIU/ml 未満では 47%、100-299 KIU/ml では 34%、300-699 KIU/ml では 20%、700 KIU/ml 以上では 14%の着効率で、HCV-RNA 量が高くなるほど有意に治療効果が低下する結果が得られた(図 6-左)。これは 6 ヶ月間のリバビリン併用療法では、1b 群の対象者は治療成績では、IFN 単独治療法と同様にウイルス量に依存する傾向があることを示している。一方、non-1b では、100KIU/ml 未満では 83%、100-299 KIU/ml では 83%、300-699 KIU/ml では 54%、700 KIU/ml 以上では 72%の着効率で、治療効果がウイルス量に依存していない結果が得られた。HCV genotype 1b と non-1b では、治療効果を予測する上で、ウイルス量が意味するものが全く異なることが示唆された。

難治例である HCV genotype 1b で高ウイルス群 231 症例を対象に、リバビリン併用療法をおこなった対象に、高感度 HCV Core 抗原を用いてウイルス量と着効率との関連を検討した(図 6-右)。高感度 HCV Core 抗

原 1 万 fmol/L 未満では、24%、1 万-2 万 fmol/L では 16%、それ以上の領域では 1 例しか著効例が見られなかった。またリバビリン併用療法をおこない高感度 HCV Core 抗原とアンプリコア法ともにウイルス量の評価をおこなった対象で、それぞれの測定系でのウイルス量別に、著効率を比較したものが図 7 である。

高感度 HCV Core 抗原とアンプリコア法との相関関係からは、高感度 HCV Core 抗原 1 万 fmol/L は、アンプリコア法では 1 千 KIU/ml に相当する。アンプリコア法では定

量性がない高ウイルス領域 (500-850KIU/ml 以上、5 千-1 万 fmol/L 以上) においても高感度 HCV Core 抗原ではウイルス量の評価が可能である。特にリバビリン併用療法では高ウイルス症例が治療対象であり、ウイルス量と治療効果には関連が見られることから、また高ウイルス領域(500-850KIU/ml 以上、5 千-1 万 fmol/L 以上) の症例の治療効果を予測する上で高感度 HCV Core 抗原によるウイルス量測定の有用性は高いと考えられた。

図6. IFN α 2b/リバビリン併用療症例における治療前ウイルス量別のSVR著効率

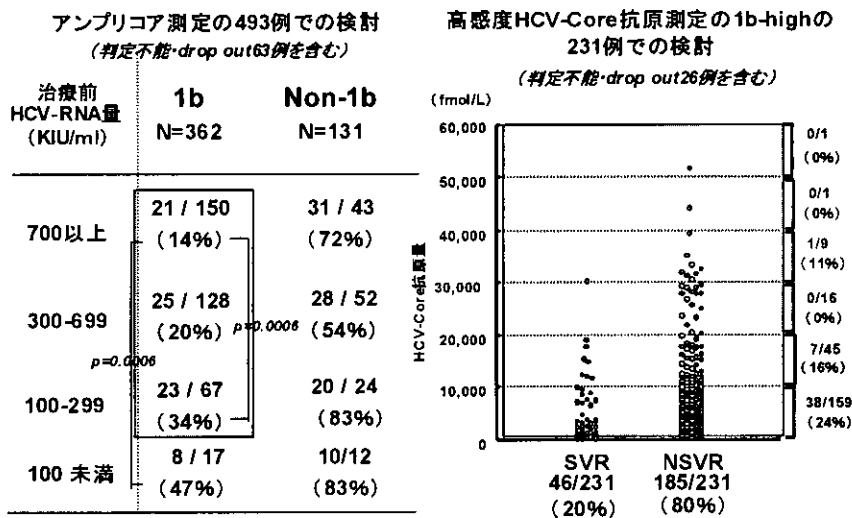
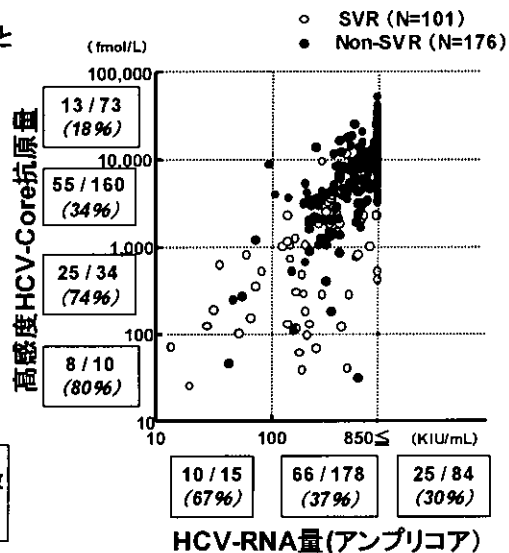


図7 HCV-RNA量(アンプリコア)と HCV-Core抗原との相関

IFN/リバビリン治療277症例における治療前ウイルス量とSVR著効率との関係



著効症例数 / 対象症例数 (SVR著効率: %)

C-4. リバビリン血中濃度と治療成績

リバビリン併用療法での治療中のリバビリン血中濃度と治療効果との関連が、内外から報告されている。治療開始2週目、4週目、8週目のリバビリン血中濃度を測定し、SVRとNon-SVRの2群に区分して平均値の比較をおこなった。治療開始2週目のリバビリン血中濃度は、SVR例の平均値1872ng/ml、標準偏差1083ng/ml、Non-SVR例の平均値1639ng/ml、標準偏差579ng/mlで両群間に有意な差は見られなかった。同様に治療開始4週目のリバビリン血中濃度は、SVR例の平均値2577ng/ml、標準偏差1068ng/ml、Non-SVR例の平均値2371ng/ml、標準偏差895ng/ml。治療開始8週目のリバビリン血中濃度は、SVR例の平均値3084ng/ml、標準偏差1283ng/ml、Non-SVR例の平均値2739ng/ml、標準偏差848ng/mlで、いずれも両群間に有意な差は見られなかった。従来との報告の違いは不明であるが、本治療対象症例は高齢者が多く、副作用のためにリバビリン減量、中止例が少なくないこと。また、治療8週目の時点でリバビリン血中濃度5000ng/ml以上と以下の症例で層別では治療効果との関連が示唆される点は考慮すべきと思われたが、少なくともリバビリン血中濃度が低値の症例でもSVRが少なくないことは確かである。来年度は、背景因子を考慮して再度リバビリン血中濃度と治療効果に関して解析をおこなう予定である。

図8. 肝疾患共同研究におけるリバビリン血中濃度(2W)と治療効果との関係

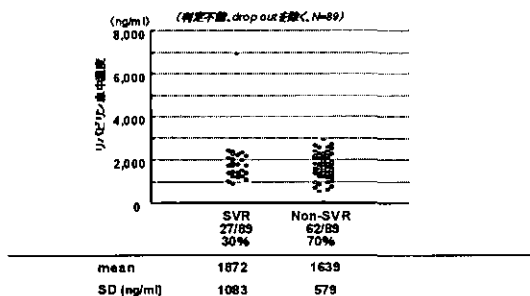


図9. 肝疾患共同研究におけるリバビリン血中濃度(4W)と治療効果との関係

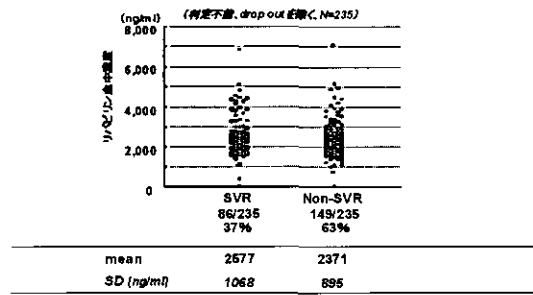
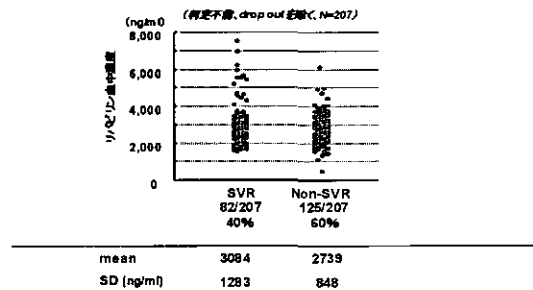


図10. 肝疾患共同研究におけるリバビリン血中濃度(8W)と治療効果との関係



C-5. リバビリンの減量、中止と治療効果

わが国のHCV感染者の過半数は60歳以上の高齢者である。昨年度の報告では、60歳以上の症例でのリバビリン併用療法では、本薬剤による貧血、全身倦怠感、食欲不振などの副作用の出現頻度が高く、その程度も高度のために、リバビリンを減量ないし中止せざるをえない例が少なくないことを報告した。本年度は、リバビリンを6ヶ月間減量も中止なく完遂した群、減量するも6ヶ月間投与した減量群、6ヶ月以内に中止した中止群の3群にわけて、著効率との関連を検討した。難治例である1b高ウイルス症例360例を対象に、完遂群、減量群、中止群に区分して、各群の著効率を算出すると、それぞれ206例中47(23%)、75例中16(21%)、79例中8(10%)で、完遂群と中止群では有意な著効率の差(P=0.0151)を認めたが完遂群、減量群では差がなく、ともに20%以上の著効率であった。以上の結果から、リバビリン完遂群と減量群では著効率に差がなく、またリバビリン血中濃度と治療効果の間には関連が見られないことから、副作用出現時にはリバビリンの減量に躊躇することなく速や

かに減量をおこなうべきであり、副作用の軽減をはかりながらも現行の服用期間である6ヶ月を完遂することが望ましいと考えられた。またこのことは、今後リバビリンの1年間投与の治療法が可能になった場合でも同様のことが想定され、本結果は、今後のリバビリン併用療法を考える上でも示唆に富む結果である。

表8.1b high 症例(N=360)におけるリバビリンの減量、中止の有無とSVR: 着効率(判定不能・drop out46例を含む)

リバビリンの投与状況	着効症例数 / 対象症例 (SVR率)	
減量、中止なし	47 / 206 (23%)	} p=0.0151
減量するも6か月投与	16 / 75 (21%)	
6か月以内に投与中止	8 / 79 (10%)	
合計	71 / 360 (20%)	

C-6. データマイニングによるC型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築—ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム作成

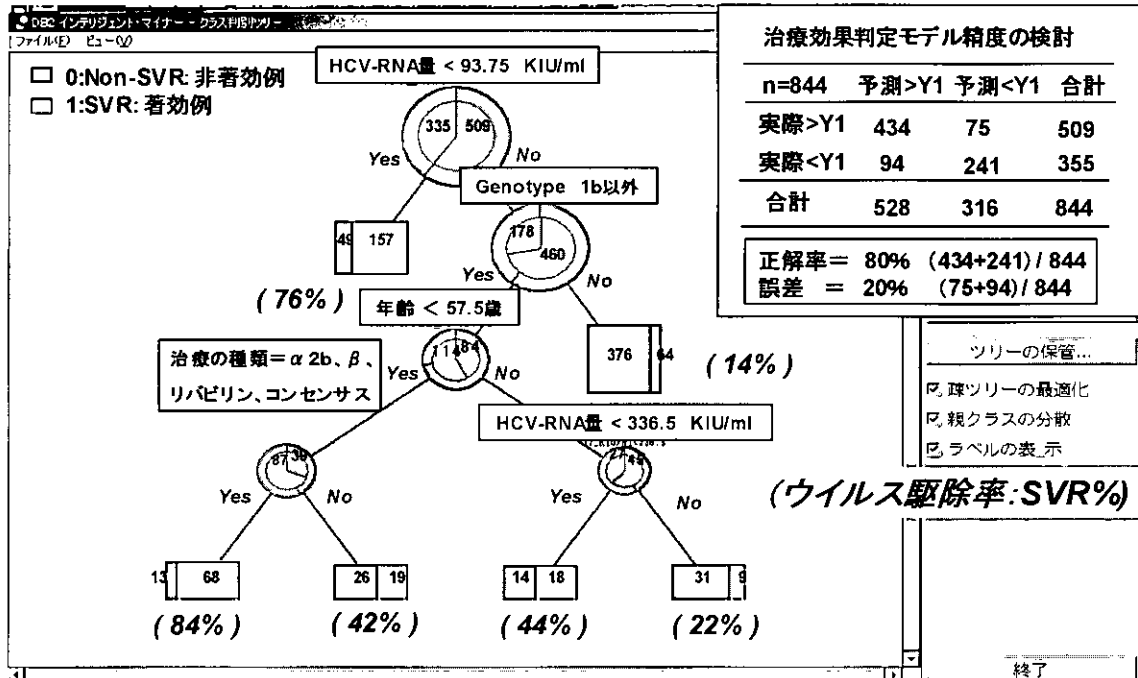
データマイニング(Data mining: Dm)とは、過去のデータを分析し、その中から有効な規則性を発見して、重要な意思決定支援を促進する先進的情報解析システムで、金融ビジネス流通分野において広く導入されている手法である。従来の統計解析手法は限られたサンプル数を用いて仮説を検証する方法であることから、網羅性、迅速性において難点があるも、Dmでは膨大なデータから網羅的に高速探索し、精緻な解析が可能である。ランダムイズを行わなくとも迅速に知識を発見することが可能なことから、米国NIHでは既にDmによる医療医学情報の解析が導入されているが、わが国の医学分野ではSNPなどの遺伝子情報解析や臨床研究分野での試みが始まったばかりである。本研究班では、集積した情報をDmを用いて分析することにより、C型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築—ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム作成を試みた。

本解析では、患者年齢、性、肝生検施行日、初回治療か再治療かの有無、IFN治療開始日、

ウイルス因子(HCV-RNA量、HCV serotype、HCV Core抗原量)、宿主因子(肝線維化所見F分類)、血液肝機能(ALT値、T-bil、血小板数など)、IFNの種類(リバビリン併用、コンセンサスIFN等)と総投与量と投与方法、リバビリン血中濃度、IFN治療終了日、IFN投与期間、リバビリン総投与量、リバビリン服用期間、治療期間中のHb値などを説明変数とし、治療終了後6ヶ月目の時点でアンブコアHCV-RNA定性検査でHCV-RNA陰性をSVR: Sustained Viral Response(ウイルス学的着効)、それ以外をNon-SVRという2つの目的変数を設定した。Dm解析には、IBM Intelligent Minerを用いてクラス判別をおこない決定木(decision tree)手法を用いて表現した。なお本解析業務は日本IBMに委託した。

ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズムを作成したものが図11である。治療前ウイルス量とHCV genotype以外に年齢、治療の種類などが治療効果に及ぼす因子として抽出された。具体的にはHCV-RNA量93.75KIU/ml未満の1条件でウイルス駆除率(SVR%)が76%(49例/206例)、HCV-RNA量93.75KIU/ml以上でかつGenotype 1bの2条件で14%(64例/440例)のSVR%、HCV-RNA量93.75KIU/ml以上でかつGenotype 1b以外でかつ年齢が57.5歳未満である種のIFNを用いるという4条件を満たすと84%(68例/91例)のSVR%であるというアルゴリズムである。なお本モデルの精度は80%(675件/844件)である。今後、効果判定可能な症例数の増加とともに本アルゴリズムが変更になる可能性はあるも、Dmを用いることにより従来の統計解析では不可能な因子解析と具体的なウイルス駆除率(SVR%)を算出、表記することが可能であることが明らかとなり、治療効果予測、治療指針を明示する上でもDmは極めて有用な解析手法であると思われた。Dmを用いた詳細な分析特にリバビリン併用例での解析は、来年度以後もひきつづきおこなう予定である。

図11. データマイニングによるC型慢性肝炎IFN治療効果予測モデルの構築 (N=844)
ウイルス駆除率(SVR%)算出のアルゴリズム



C-7. B型慢性肝炎に対するラミブジン治療の研究手法と解析対象

B型慢性肝炎に対するラミブジン治療成績とその問題を明らかにするため、特に治療前ALT値、治療前HBV-DNA量、PreCore Core Promoter 遺伝子変異、HBV genotypeなどの因子とラミブジン治療効果、YMDD 遺伝子変異出現頻度等の検討をおこなう。具体的な症例登録方法、解析方法は以下のとおりである。(1) ラミブジン投与前の観察期間は3ヶ月、ラミブジン投与期間は原則1年とする。(2) 登録症例は、各施設でラミブジン治療を行った全症例とし、HBeAg陽性例と陰性例に区分して解析する。(3) 治療前ALT値(観察期間3ヶ月の毎月のALT最高値と投与直前ALT値)、治療前HBV-DNA量、PreCore Core Promoter 遺伝子変異、HBV genotypeとラミブジン投与1年目のHBeAgのセロコンバージョン(SC)の頻度、HBV-DNAの陰性化(アンプリコア法で400 copies/ml以下/2.6 log copies/ml以下)との関連を解析する。(4) ラミブジン投与1年目でSCが見られない場合は、継続投与しても差し支えない。(5) 各施設においてラミブジ

ン治療を行ったB型慢性肝炎患者の以下の項目を登録する。患者ID、年齢、性、肝生検施行日、ラミブジン治療開始日、ラミブジン中止日、薬剤投与開始前3ヶ月の毎月のALT最高値、薬剤投与前直前のALT値、ウイルス因子(HBV-DNA量:プローブ法、TMA法、アンプリコア法、HBeAg、HBeAb)、宿主因子(肝線維化所見F分類)、ラミブジン投与量と投与方法、効果判定、副作用。(6) 各施設において治療前血清(治療前のウイルス因子と治療効果との関連、具体的にはHBV-DNA量、HBV genotype、PreCore Core Promoter 遺伝子変異、治療前YMDD変異の有無などを検討する目的)および治療中血清(YMDD変異を検討する目的)を保存する。測定は国立病院長崎医療センター臨床研究センターで一括して行う。

2000年1月1日から2003年12月31日までの4年間の期間、22施設においてB型慢性肝炎に対してラミブジン治療が導入された症例は461例であった(表1)。うち、2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間の期間の症例、313例を解析対象とした。

表1. Lamivudine 治療導入症例数

	2000年～2003年				
	2000年	2001年	2002年	2003年	合計
仙台	0	4	3	2	2
金沢	2	7	11	10	10
中低松本	27	20	2		49
国産東京	5	13	0	1	19
国際医療	0	13	3	8	24
相模原	0	3	6	1	10
西埼玉	0	5	4	3	12
横浜医療	0	7	5	6	18
横浜東	0	2	0	-	2
名古屋	0	1	1	1	3
大阪医療	10	0	0	22	32
大阪南	1	13	3	0	17
岡山	0	1	2		3
兵庫医療	0	22	8	0	30
香通寺	0	1	8	0	9
小倉	1	6	6	6	19
九州医療	1	4	3	6	14
大分	0	5	5	18	28
長崎医療	17	30	21	46	114
京都	0	0	1	13	14
西札幌	0	0	0	1	1
東京災害	-	-	0	3	3
埼玉	-	-	-	1	1
合計	64	157	92	148	461

313 例中、うち e 抗原陽性例は 180 例 (58%)、e 抗原陰性例 133 例 (42%) であった。患者の背景因子に関しては 313 例中 218 例 (70%) が男性、95 例 (30%) が女性であった。平均年齢に関しては 48.8 歳であった (表 2)。

表2. Lamivudine 治療導入症例(施設別) 2000年1/1～2002年12/31導入症例

施設	症例数	男女	eAg(+)	eAg(-)
仙台	7	3/4	3	4
金沢	20	10/10	15	5
中低松本	49	38/11	21	28
国産東京	18	11/7	9	9
国際医療	18	15/11	10	6
相模原	9	6/3	7	2
西埼玉	9	5/4	4	5
横浜医療	12	7/5	4	8
横浜東	2	2/0	2	0
名古屋	2	2/0	1	1
大阪医療	10	8/2	7	3
大阪南	17	14/3	10	7
岡山	3	2/1	0	3
兵庫医療	30	16/14	9	21
香通寺	9	4/5	8	1
小倉	13	11/2	10	3
九州医療	8	6/2	3	5
大分	10	8/2	6	4
長崎医療	84	50/18	51	17
京都	1	0/1	0	1
合計	313	218/95	180	133

登録症例数 313 症例
 平均年齢 48.8 歳
 男女比 2.29:1
 HBeAg (+) 58%
 HBeAg (-) 42%

臨床診断に関しては慢性肝炎が 222 例 (71%)、肝硬変が 77 例 (25%)、肝癌合併例が 10 例、無症候性キャリアが 2 例、不明が 2 例であった (表 3)。

表3. Lamivudine治療症例の患者背景因子 (1)
(2000年1/1～2002年12/31導入症例: n=313)

	HBeAg(+) (n=180)	HBeAg(-) (n=133)	計 (n=313)
性別			
男性	119 (66%)	99 (74%)	218 (70%)
女性	61 (34%)	34 (26%)	95 (30%)
平均年齢 (平均±SD)	46.9±13.1	51.3±11.3	48.8±12.5
臨床診断			
CH	132	90	222 (71%)
LC	41	36	77 (25%)
CH+HCC	0	1	1 (0.3%)
LC+HCC	6	3	9 (2.9%)
ASC	0	2	2 (0.6%)
不明	1	1	2 (0.6%)

治療歴の有無に関しては 313 例中 117 例 (37%) に治療歴がみられた。ラミブジン投与前の ALT 値に関しては、正常値範囲以内が 38 例 (12%)、正常値の 2 倍以内が 55 例 (18%)、正常値の 2 倍から 5 倍以内が 88 例 (28%)、正常値の 5 倍以上が 132 例 (42%) であった (表 4)。

表4. Lamivudine治療症例の患者背景因子 (2)
-前治療の有無及びLamivudine投与前ALT値-
(2000年1/1～2002年12/31導入症例: n=313)

	HBeAg(+) (n=180)	HBeAg(-) (n=133)	計 (n=313)
治療歴の有無			
あり	67 (37%)	50 (38%)	117 (37%)
IFN	49	41	90
Lamivudine	4	1	5
その他	18	6	24
なし	110 (61%)	75 (56%)	185 (59%)
不明	3 (2%)	8 (6%)	11 (4%)
Lamivudine投与前ALT値 (IU/L)			
≤1x ULN	10 (6%)	28 (21%)	38 (12%)
1-2x ULN	32 (18%)	23 (17%)	55 (18%)
2-5x ULN	48 (27%)	40 (30%)	88 (28%)
>5x ULN	90 (50%)	42 (32%)	132 (42%)

肝生検の有無に関しては 313 例中 206 例 (66%) に肝生検が施行された (表 5)。

表5. Lamivudine治療症例の患者背景因子 (3)
-肝生検組織所見-
(2000年1/1～2002年12/31導入症例: n=313)

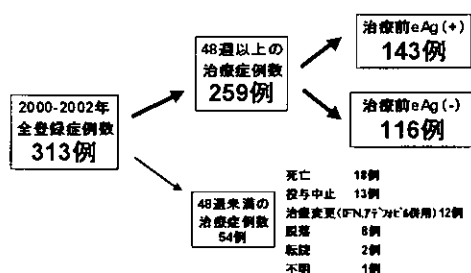
	HBeAg(+) (n=180)	HBeAg(-) (n=133)	計 (n=313)
肝生検の有無			
あり	114 (63%)	92 (69%)	206 (66%)
なし	66 (37%)	41 (31%)	107 (34%)
肝生検所見 (n=206)			
F0	7	4	11 (5%)
F1	27	23	50 (24%)
F2	32	22	54 (26%)
F3	26	23	49 (24%)
F4	16	11	27 (13%)
不明	6	9	15 (7%)

HBV genotype 分布に関する解析では、測定可能であった272例中、genotype Cは258例(94.9%)、genotype Bは12例(4.4%)、genotype Aは1例(0.4%)、genotype Fは1例(0.4%)であった。

C-8. B型慢性肝炎に対するラミブジン治療効果判定とYMDD変異出現の有無

ラミブジン治療例の経過観察状況に関しては、全登録症例313例中48週間以上経過し、かつ効果判定が可能であった症例は259例である(図1)。

図1. 班会議ラミブジン治療登録症例の効果判定(48W)(2004年1月)



この259例を対象にラミブジン投与48週目の治療成績を解析した。治療前HBe抗原陽性例143例の検討では、ALTの正常化は107例(75%)に見られた。HBe抗原の陰性化は45例(31%)、HBe抗原の持続陽性は84例(59%)、(±)は4例(3%)、判定不能が10例(7%)であった。アンプリコア法でHBV-DNAの陰性化(400copies/ml)は60例(42%)、陽性例は68例(48%)、判定不能が15例(10%)であった。治療前HBe抗原陰性例116例の検討では、ALTの正常化は94例(81%)に見られた。HBV-DNAの陰性化(400copies/ml)は81例(70%)、陽性例は24例(21%)、判定不能が11例(9%)であった(表7)。

表7. 48週目時点での効果判定

治療前eAg(+)143例		治療前eAg(-)116例	
1.ALT正常化		1.ALT正常化	
あり	107(75%)	あり	94(81%)
なし	35(25%)	なし	22(19%)
2.eAgの陰性化			
あり	45(31%)		
なし	84(59%)		
±	4(3%)		
判定不能	10(7%)		
3.HBV-DNA陰性化(400copies/ml未満)		2.HBV-DNA陰性化(400copies/ml未満)	
あり	60(42%)	あり	81(70%)
なし	68(48%)	なし	24(21%)
判定不能	15(10%)	判定不能	11(9%)

治療前HBe抗原陽性例143例中、治療48週目の時点で、HBe抗原とHBV-DNAともに測定可能であった117例の検討ではHBe抗原が陰性化し、なおかつHBV-DNAも陰性化した例は32例(27%)であった(図2)。

図2. 治療前eAg(+)143例中、48週目時点でeAg及びBV-DNAともに効果判定可能であった117例での解析

		eAg陰性化		
		あり	なし	
HBV-DNA陰性化	あり	32(27%)	20(17%)	52(44%)
	なし	6(5%)	59(50%)	65(56%)
		38(32%)	79(68%)	117(100%)

治療前ALT値別に治療効果を検討した(表8)。まず治療前HBe抗原陽性例143例を検討した。治療開始前ALT値が正常値であった8例の検討では、48週目の時点でのHBe抗原陰性化例はなく、HBV-DNAの陰性化は1例(14%)、YMDD変異出現は6例中2例(33%)であった。治療開始前ALT値が正常値から2倍範囲内の症例の27例では、48週目の時点でのHBe抗原陰性化例は5例(22%)、HBV-DNAの陰性化は7例(28%)、YMDD変異出現は17例中7例(41%)であった。治療開始前ALT値が正常値から2倍から5倍の範囲内の症例の45例では、48週目の時点でのHBe抗原陰性化例は13例(30%)、HBV-DNAの陰性化は15例(37%)、YMDD変異出現は32例中11例(34%)であった。治療開始前ALT値が5倍以上の症例63例では、48週目の時点でのHBe抗原陰性化例は27例(49%)、HBV-DNAの陰性化は37例(67%)、YMDD変異出現は42例中5例(12%)であった。治療開始前ALT値が5倍以上の症例では、治療開始前ALT値が正常値の症例に比較して、有意にHBe抗原陰性化 HBV-DNA陰

性化が高値であった (P=0.0136、P=0.0067)。

治療前 HBe 抗原陰性例 116 例を検討した。治療開始前 ALT 値が正常値の 27 例の検討では、48 週目の時点での HBV-DNA の陰性化は 22 例 (85%)、YMDD 変異出現は 21 例中 2 例 (10%) であった。治療開始前 ALT 値が正常値から 2 倍範囲内の症例 18 例では、48 週目の時点での HBV-DNA の陰性化は 13 例 (72%)、YMDD 変異出現は 14 例中 1 例 (7%) であった。治療開始前 ALT 値が正常

値から 2 倍から 5 倍の範囲内の症例 37 例では、48 週目の時点での HBV-DNA の陰性化は 24 例 (73%)、YMDD 変異出現は 24 例中 6 例 (25%) であった。治療開始前 ALT 値が 5 倍以上の症例 34 例では、48 週目の時点での HBV-DNA の陰性化は 22 例 (76%)、YMDD 変異出現は 23 例中 2 例 (9%) であった。治療前 HBe 抗原陰性では、陽性例とは異なり、治療開始前 ALT 値の治療効果との関連は明確ではなかった。

表8. Lamivudine 投与48週目の効果判定
-治療前ALT値-

治療前HBeAg(+)症例 (n=143)				
治療開始前 ALT値 (IU/L)	症例数	HBeAg 陰性化	HBV-DNA 陰性化	YMDD mutant
≤ 1x ULN	8	0/7 (0%)	1/7 (14%)	2/6 (33%)
1-2x ULN	27	5/23 (22%)	7/25 (28%)	7/17 (41%)
2-5x ULN	45	13/43 (30%)	15/41 (37%)	11/32 (34%)
>5x ULN	63	27/55 (49%)	37/55 (67%)	5/42 (12%)
Total	143	45/128 (35%)	60/128 (47%)	25/97 (26%)

治療前HBeAg(-)症例 (n=116)			
治療開始前 ALT値 (IU/L)	症例数	HBV-DNA 陰性化	YMDD mutant
≤ 1x ULN	27	22/26 (85%)	2/21 (10%)
1-2x ULN	18	13/18 (72%)	1/14 (7%)
2-5x ULN	37	24/33 (73%)	6/24 (25%)
>5x ULN	34	22/29 (76%)	2/23 (9%)
Total	116	81/106 (76%)	11/82 (13%)

治療前 HBV-DNA 量と 48 週目の HBV-DNA の陰性化の頻度について検討した (表 9)。治療前 HBV-DNA 量 8.0 以上の対象では 40%の陰性化率、7.9-7.0 では、56%、6.9-6.0 では 60%、5.9-5.0 では 73%、4.9 以下では 88%の陰性化率であり、それぞれ有意差が認められ、治療前 HBV-DNA 量が低いほど 48 週目の HBV-DNA 陰性化率が高いも YMDD 変異出現率との関連は見られなかった。

表9. Lamivudine 投与48週目の効果判定
-投与前HBV-DNA量別-

治療前 HBV-DNA 量測定症例 (n=258)			
治療開始前 HBV-DNA量 (Log copies/ml)	症例数	HBV-DNA 陰性化	YMDD mutant
8.0~	56	19/47 (40%)	11/58 (19%)
7.9~7.0	71	36/64 (56%)	10/33 (30%)
6.9~6.0	61	33/55 (60%)	4/27 (15%)
5.9~5.0	35	24/33 (73%)	3/47 (17%)
~4.9	35	29/33 (88%)	2/30 (17%)
Total	258	141/232 (61%)	36/179 (20%)

治療前 HBV-DNA Pre-Core 領域の変異に関して、変異型と野生型の比率を算出し、48 週目の HBV-DNA の陰性化の頻度と YMDD 変異出現頻度を検討した (表 10)。

Pre-Core 領域野生型 100%の対象者と 0%の対象者の HBV-DNA の陰性化率は 54%と 79%で有意な差 (P=0.0027) を認めたが、それ以外の対象者では HBV-DNA の陰性化の頻度と YMDD 変異出現の頻度とも有意な差は見られなかった。

表10. Lamivudine 1年投与後の効果判定
- 投与前HBV-DNA Pre-core領域の遺伝子変異別 -

治療前 HBV-DNA Pre-core変異検出症例 (n=213)			
治療開始前 Pre-core領域 野生型の比率	症例数	HBV DNA 陰性化	YMDD mutant
100 (%)	75	38/71 (54%)	11/58 (19%)
99~50(%)	45	18/43 (42%)	10/33 (30%)
49~1(%)	30	19/29 (66%)	4/27 (15%)
0 (%)	63	45/57 (79%)	8/47 (17%)
Total	213	120/200(60%)	33/165(20%)

治療前 HBV-DNA Core-Promoter 領域の変異の出現パターンと 48 週目の HBV-DNA の陰性化の頻度と YMDD 変異出現頻度を検討した (表 11)。対象症例中、Core-Promoter 野生型は 24 例 (11%)、変異型は 158 例 (74%)、混合型は 20 例 (9%) で多くの症例は変異パターンを有し、野生型は少数であった。

治療効果との関連では、変異パターンと

HBV-DNA の陰性化の頻度と YMDD 変異出現頻度に関して一定の傾向は見られなかった。

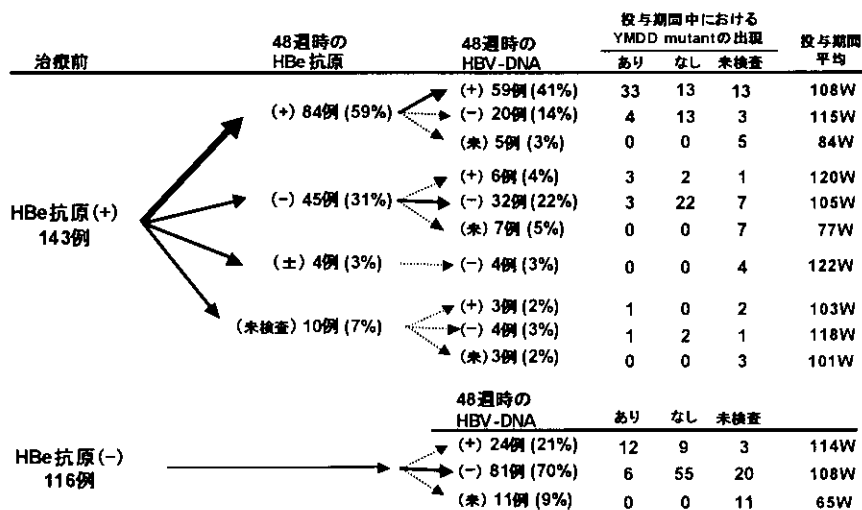
表11. Lamivudine 1年投与後の効果判定
- 投与前HBV-DNA core promoter領域の遺伝子変異別 -

治療前 HBV-DNA core promoter変異検出症例 (n=213)			
治療開始前 core promoter領域	症例数	HBV DNA 陰性化	YMDD mutant
野生型	24	11/22 (50%)	5/18 (28%)
変異型	158	92/149 (62%)	25/126 (20%)
混合型	20	13/20 (65%)	1/13 (8%)
その他の変異 (n1792,1794,1795)	4	2/4 (50%)	1/3 (33%)
判定保留	4	1/2 (50%)	0/2 (0%)
陰性	3	1/3 (33%)	1/3 (33%)
Total	213	120/200(60%)	33/165(20%)

観察期間内の YMDD 変異出現頻度の状況を、治療前の HBeAg の有無、48 週目の SC の状態、48 週目の HBV-DNA の陰性化の有無との関連で検討した (図 3)。YMDD 変異出現頻度は、48 週目 HBV-DNA 陽性例では 50%以上 (57-100%) の出現頻度であるのに対し、48 週目 HBV-DNA 陰性例では、33%以下 (10-33%) であり、48 週目 HBV-DNA 量、陰性化がその後の YMDD 変異出現に密接に関連することが示唆された。

図3. ラミブジン投与48週時点での治療効果判定

48週効果判定対象: 259症例(男性173例、女性86例)



ラミブジン (3TC) は HIV と同様、B 型肝炎ウイルスに対しても著明なウイルス増殖抑制効果を示し、平成 12 年 11 月 17 日に B 型肝炎に対する保険適応薬剤となった。しかし、本薬剤の適応、使用方法、中止時期、薬剤耐性の頻度とその対応、薬剤投与中及び中止後の肝炎の重症化の対応に関してはコンセンサスが得られていない。1 施設における B 型肝炎患者は数が少ないことから、多施設共同研究で多数症例を解析することで、上記の点を明確にする必要がある。現時点での本邦における B 型肝炎に対するラミブジン治療の位置付けは、ウイルス増殖抑制、B 型肝炎の炎症のコントロールにあり、治療を中止すると高率に肝炎が再燃し本薬剤で治癒させることは困難であると考えられている。

本年度の解析結果をまとめると、1) 1 年以上投与した症例の治療成績は、HBe 抗原陽性の対象例では HBe 抗原の陰性化 35%、HBV-DNA の陰性化 (400copies/ml 以下) 47%、YMDD 変異出現率 26%であった。2) HBe 抗原陰性の対象例では、HBV-DNA の陰性化 (400copies/ml 以下) 76%、YMDD 変異出現率 13%であった。治療効果予測因子としては、HBe 抗原陽性では治療前 ALT 値が有用な因子で、他に、治療前 HBV-DNA 量、HBV-DNA Pre Core 領域の変異率が治療効果に関係した。YMDD 変異出現率に関しては、治療開始 48 週目の HBV-DNA 量が有用であった。複数の因子が治療効果と YMDD 変異出現に関与していると考えられるが、治療効果予測の観点からも来年度は Dm 解析をおこなう予定である。

C-9. 分担研究協力者の研究報告

石橋分担研究者 (長崎医療センター) : C 型肝炎に対する 6 ヶ月間のリバビリン

併用療法では、治療 4 週目のウイルス量の陰性化が必要であることを明らかにした。

古賀分担研究者 (嬉野病院) : B 型肝炎肝炎ラミブジン治療における変異株出現時のアデフォビル投与の有用性を明らかにした。

袖山分担研究者・小林研究協力者 (中信松本病院) : ラミブジン中止後の肝炎再燃、再投与に関して詳細に検討をおこなうと共に C 型肝炎 IFN 治療での 1b 高ウイルス症例の問題点を明らかにした。

林分担研究者 (東京災害医療センター) : 肝細胞癌症例の全国調査結果を報告し、予後が以前より改善していることを明らかにした。

酒井分担研究者 (九州医療センター) : リバビリン併用療法の治療効果、治療中の HCV Core 抗原量の推移について明らかにした。

加藤分担研究者 (大阪医療センター) : リバビリン併用療法の治療効果および問題点、貧血などの副作用による脱落などを明らかにした。

原田分担研究者 (東京病院) : リバビリン併用療法の治療効果、難治例における有用性を明らかにした。

竹崎分担研究者 (呉医療センター) : 非難治例では IFN 単独治療よりもリバビリン併用療法が有用であるも、難治症例では効果が不十分で現行の治療法には限界があることを明らかにした。

脇岡分担研究者 (大阪南病院) : リバビリン併用療法での副作用出現時は、減量をおこなってでも少量投与で完遂することの有用性を明らかにした。

室分担研究者 (大分病院) : IFN β +IFN α 2b+リバビリン療法の治療効果について検討をおこなった。

渡部分担研究者 (相模原病院) : 全国の自